纳米颗粒和外泌体靶向载药系统诊治动脉粥样硬化的机遇与挑战

刘滔滔，李天容，王雪，等. 纳米颗粒和外泌体靶向载药系统诊治动脉粥样硬化的机遇与挑战［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0795.

刘滔滔[1]，李天容[1]，王雪[1]，陈家蒙[1]，帅芝琴[1]，李利生[1]，徐尚福[1*]

基金项目：国家自然科学基金（编号：82060817）

1. 563003 贵州省遵义市 遵义医科大学基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室
[*]通信作者：徐尚福，教授，硕士生导师；E-mail：xushangfu@zmu.edu.cn

【摘要】 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病，粥样斑块慢性聚集并阻塞于大中型动脉内膜，导致严重的狭窄和血运障碍，引发组织器官缺血缺氧。纳米药物相对于传统药物在动脉粥样硬化治疗中因其具有其独特的优势而广泛受到关注。本文重点综述几种纳米靶向颗粒（系统）和外泌体靶向载药系统在抗动脉粥样硬化研究中的应用，简述代表性纳米材料的合成过程，对其靶向性进行分析并概述纳米药物的益处和内在挑战。尽管面临着一些需要解决和完善的挑战，但是纳米颗粒和外泌体靶向载药治疗的前景广阔，并有望将其更多地推广应用于临床实践中。

【关键词】 动脉粥样硬；纳米颗粒；外泌体；炎症；靶向治疗

Opportunities and Challenges of Targeted Drug Delivery Systems of Nanoparticles and Exosomes for the Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis

***LIU Taotao*[1], *LI Tianrong*[1], *WANG Xue*[1] ,*CHENG Jiameng*[1] , *SHUAI Zhiqin*[1]，*LI Lisheng*[1]，*XU Shangfu*[1]**

1. Key Laboratory of Basic Pharmacology of the Ministry of Education and Joint Laboratory of International Cooperation in Characteristic Ethnic Medicines of the Ministry of Education，Zunyi Medical University，Zunyi, Guizhou Province 563003, China.

[*]*Corresponding author：XU Shangfu，Professor，M.A. Supervisor；E-mail：xushangfu@zmu.edu.cn*

【Abstract】 Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease in which atheromatous plaque chronically accumulates and obstructs the intima of medium and large arteries, leading to severe stenosis and blood flow disorders, causing ischemia and hypoxia in tissues and organs. Nanomedicines have received widespread attention for their unique advantages over conventional drugs in the treatment of atherosclerosis. This article focuses on a review of several nanotargeted particles (systems) and exosome-targeted drug delivery systems in anti-atherosclerosis research, briefly describes the synthesis of representative nanomaterials, analyses their targeting properties and outlines the benefits and inherent challenges of nanomedicines. Despite the challenges that need to be addressed and refined, nanoparticles and exosome-targeted drug delivery therapies hold great promise and promise to be more widely used in clinical practice.

【Keywords】 atherosclerosis; nanoparticles; exosomes; inflammation; targeted therapy

引言

心血管疾病是世界范围内发病率和死亡率最高的疾病。动脉粥样硬化作为大多数心血管疾病的病理基础，它是一种由慢性炎症引起动脉管壁增厚为特点的疾病。内皮细胞功能障碍引起恶性循环继而促进血管平滑肌细胞的增殖和细胞外基质的重建，最终导致动脉粥样硬化斑块的形成。血浆中低密度脂蛋白的增高是导致动脉斑块进展的主要因素之一。目前，动脉粥样硬化的治疗方法包括调控血脂、抗血小板聚集、抑制血栓形成等手段。他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石,在国内外动脉粥样硬化性心血管疾病防控中具有重要作用，然而临床中常出现他汀类药物不耐受（常规剂量）而发生的肌病[1, 2]。为了减少药物带来的不良反应并提高治疗效率，探索新的给药形式干预动脉粥样硬化具有重要意义。

纳米技术和医学相结合应用前途广阔，随着纳米技术的飞速发展，基于纳米载体的给药系统引起了人们广泛关注。纳米技术增加全身药物循环时间、降低药物的非靶点细胞毒性、改善药物的溶解性、降低所需剂量、将诊断和治疗药物结合起来形成治疗药物以及增加药物在特定部位的积累来用于动脉粥样硬化的治疗[3]。近几年报道了各种工业纳米颗粒和工程化载药外泌体靶向给药平台，包括树枝状结构大分子、胶束、免疫脂质体、巨噬细胞仿生纳米颗粒、DNA包裹的纳米颗粒、基于红细胞的核-壳结构纳米复合物等用于药物靶向输送诊治动脉粥样硬化[4-8]。它们输送效率取决于它们的尺寸、形状、表面参数、疏水性及其生物理化特性[9]。此外，毒性问题同样需要深入研究来确保在临床中用药安全。本文综述了近年开发出来的几种代表性靶向给药平台，并分析了它们在结构特性以及在动脉粥样硬化疾病诊治中的机遇和挑战。

1. 文献检索策略

在英文数据库 PubMed、Web of Science(WOS)中检索并设定检索时间 2007 年 1 月 1 日至 2022 年 11 月 1 日。检索词为“nanoparticle”and “atherosclerosis”，“exosomes”and “targeted therapy”，“atherosclerosis”and “exosomes”, “nanoparticle”and “targeted therapy”。纳入标准：纳米颗粒及外泌体靶向治疗动脉粥样硬化机制及药效研究相关高质量文献；排除标准：与研究内容动脉粥样硬化靶向治疗不相关、质量差、及重复性研究文献，最终纳入 61 篇文献进行综述。

2. 纳米靶向成像策略在动脉粥样硬化诊断中的运用

目前，动脉粥样硬化的主要成像技术包括血管内超声（intravascular ultrasound，IVUS）、计算机断层扫描（computerized tomography，CT）、正电子发射断层扫描（Positron Emission Computed Tomography，PECT）、核磁灌注成像（perfusion-weighted imaging，PWI）和磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging，MRI）。尽管这些成像技术在评估动脉粥样硬化斑块的状态方面迈出了重要一步，随着医疗技术的发展，需要更有针对性和更精确的策略来进一步改善治疗结果。而纳米靶向给药系统为高效诊断动脉粥样硬化带来了新的希望，合成的靶向性纳米颗粒作为新型造影剂引入到传统成像系统中开发出纳米靶向成像平台。

2.1 基于 MRI 的纳米靶向成像平台

Nandwana[10]等通过在磁性纳米结构表面添加磷脂和定义高密度脂蛋白的载脂蛋白 A1 来模仿天然高密度脂蛋白颗粒合成“高密度脂蛋白样磁性纳米结构”（high-density lipoprotein-like magnetic nanostructures，HDL-MNS）。在成像效果上对比 T2 MRI 造影剂 Ferumoxytol，HDL-MNS 在 7 T 磁共振成像中的对比度($r2= 383\ mM^{-1}, s^{-1}$)是它的 5 倍。此外，HDL-MNS 与天然 HDL 功能相同能促进胆固醇流出，且能达到天然 HDL 排泄效率。Oumzil[11]等将氧化铁颗粒和具有抗血小板聚集的前列环素

负载至固体脂质纳米粒（solid lipid nanoparticles，SLN）上，用于图像引导治疗。在成像方面相比于临床常用造影剂 Feridex®，SLN 在 4.7 T 磁共振信号（$r2=557\ mM^{-1},s^{-1}$）是它的 2.6 倍[11]。

鉴于近年的发展，将纳米氧化铁引入到 MRI 为动脉粥样硬化的诊断提供新的解方案。与商业氧化铁 MRI 造影剂相比，大多数临床前氧化铁纳米颗粒的 MRI 对比度都更好，如 Feridex®、FeREX®、Resovist®[12]。此外，氧化铁纳米颗粒可以通过与组织学试剂、抗体和转染剂结合而提高对特定细胞或组织器官靶向灵活性。总体而言，纳米氧化铁仍将是未来磁共振成像的主要研究方向。

2.2 基于荧光的纳米靶向成像平台

除了 MRI，荧光剂也通常用于定位和检测动脉粥样硬化病变。Lu 等人[13]开发了靶向炎症巨噬细胞的光动力硒纳米颗粒（selenium nanoparticles，SeNPs）。体外研究表明，与未刺激的巨噬细胞相比，SeNPs 在脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）刺激的巨噬细胞中提供了更强的 Rb 荧光信号。光毒性研究表明，SeNPs 能以过氧化氢酶的形式杀死活化的巨噬细胞，同时也有效地降低了 LPS 刺激的巨噬细胞的 H_2O_2 水平（85.2%）。

在另一项针对巨噬细胞靶向治疗纳米粒子的研究中，Kosuge 等人[14]设计了一种用 Cy5.5 染料功能化的

单壁碳纳米管（single-walled carbon nanotube，SWNT），可用于炎症巨噬细胞的近红外成像。体外近红外成像显示，经 SWNTs 处理的小鼠结扎的左侧颈动脉有较强的近红外信号，而未经 SWNTs 处理的小鼠无近红外信号。

传统的荧光诊疗平台因成像精准性和深层治疗效果较差一直阻碍其在生物医学中的应用。相较与于传统由可见光（400-700 nm），近红外荧光平台（NIR，700-1400 nm）可以明显提升荧光成像的清晰度和分辨率，同时， NIR-II 光热治疗也大大提升了深层疾病的治疗效果。未来 NIR 光热荧光诊疗平台将成为荧光靶向平台研发热点方向之一。

2.3　基于 CT 的纳米靶向成像系统

Peter Chhour 等人[15]合成了金纳米粒子（Au nanoparticle，AuNP）。在体内动物实验中，将金标记的原代单核细胞注射到接受西方饮食 10 周的载脂蛋白 E 缺陷小鼠体内。用微型 CT 扫描仪进行成像。与对照组相比，接受金标记细胞的小鼠主动脉中的衰减显著增加。此外，对斑块进行切片和电子显微镜检查再次验证了 AuNP 能够靶向斑块内单核细胞。

Jinbao Qin 等[16]开发了一种简便的方法来合成无毒和良好的生物相容性好的金纳米棒(gold nanorods，Au-NRs）用于体外和体内巨噬细胞的高效成像和光热消融。巨噬细胞的显微 CT 成像显示信号强度呈浓度依赖性增加。$ApoE^{-/-}$小鼠的体内热疗表明，静脉注射 Au-NRS 后，发炎股动脉的 CT 强度略有增强。这种纳米系统已被证明是无毒的，有望成为诊治动脉粥样硬化的新平台。

然而，CT 成像技术本身存在辐射照射，在临床诊疗过程中不太可能在短时间内进行多次扫描。未来，低辐射、敏感度和靶向性高的纳米颗粒将是新的开发方向。

3.　纳米技术药物输送系统靶向治疗动脉粥样硬化

3. 1　影响药物输送效率的因素

纳米给药系统处于抗动脉粥样硬化治疗模式发展的前沿。近几年，基于动脉粥样硬化病理过程，研究人员设计了纳米颗粒作为治疗或显像剂的输送载体，最终目标是改善临床症状。为了实现这一目标，被组装的纳米颗粒要求能够高效输送到特定组织，并且具有细胞特异性和亚细胞精确性。这种有效且高效的纳米药物递送需要完全控制体内纳米颗粒的转运。然而，这种控制水平尚未实现，也是开发纳米平台的重要挑战之一。为解决这一挑战，研发人员需要更好地理解纳米颗粒如何与生物系统相互作用的基本概念。用聚乙二醇（PEG）或“聚乙二醇化”包覆纳米颗粒表面，是提高药物和基因输送到靶细胞和组织效率的常用方法。通过改变聚乙二醇分子量、聚乙二醇表面密度、纳米粒核心性质可调节聚乙二醇包裹纳米颗粒体循环时间[17]。表 1 从靶点、粒径、靶点、小鼠模型等几个方面汇总了近年报道的一些纳米给药平台。

表 1　近 5 年报道的纳米靶向系统

Table 1　Nanotargeting systems reported in recent years

纳米粒子	类型	粒径	药物	实验模型	靶点	报导时间与参考文献
RP-PU	膜包裹纳米颗粒	239.2 ± 5.40 nm	普罗布考	ApoE−/−小鼠	斑块内 ROS	2022[18]
CDNPs	金属纳米粒子	388±34 nm	2-羟丙基-β-环糊精(CD)	$ApoE^{-/-}$小鼠	动脉粥样硬化斑块	2022[19]
RAP@T/R NPs	复合纳米粒子	274.9 nm	雷帕霉素（RAP)	$ApoE^{-/-}$小鼠	变中组织蛋白酶 K(cathepsin k，CTSK)酶	2022[20]

MP-QT-NP	脂质体	105 nm	槲皮素	ApoE$^{-/-}$小鼠		2022[21]
CD9-HMSN@RSV	介孔二氧化硅纳米颗粒	100~150 nm	瑞舒伐他汀（RSV）	ApoE$^{-/-}$小鼠	CD9 高表达的衰老细胞	2021[22]
MM/RAPNPs	膜包裹纳米颗粒	90 nm	雷帕霉素（RAP）	ApoE$^{-/-}$小鼠	动脉粥样硬化斑块	2021[23]
L-NPs	脂质体	88.7±1.4 nm	--	LDLR-/-小鼠	巨噬细胞内膜上 CD36 受体	2021[24]
HASF@CUR	纳米胶束	150.8 nm	姜黄素（Cur）	HFD 大鼠	巨噬细胞内的活性氧	2020[25]
argo-switching nanoparticles (CSNP)	核-壳结构纳米颗粒	104±13 nm	甲基-β-环糊精和辛伐他汀	ApoE$^{-/-}$小鼠和 HFD 小鼠	动脉粥样斑块胆固醇	2020[26]
Leuko-Rapa	*"Leukosomes"*	108±2.3 nm	雷帕霉素（RAP）	ApoE$^{-/-}$小鼠	动脉粥样斑块下内皮细胞	2020[27]
HA-NPs	复合纳米粒子	90 nm	--	ApoE$^{-/-}$小鼠	动脉粥样斑块下内皮细胞	2019[28]
IL10-NC	金属纳米粒子	81±16 nm	IL-10	ApoE$^{-/-}$小鼠	斑块新生血管中过表达的 αvβ3 整合素	2019[29]
TPCD NP	复合纳米粒子	128±1nm	Tempol	ApoE$^{-/-}$小鼠	巨噬细胞	2018[30]
1cM-PFAG	复合纳米粒子	215±31nm	阿魏酸	HMDMs	巨噬细胞	2017[31]

3.2 膜包裹仿生纳米颗粒

现有研究表明，血小板和炎症细胞参与动脉粥样硬化斑块的形成。这一行为被用来开发血小板膜伪装纳米颗粒，它能够将治疗药物靶向输送至动脉粥样硬化斑块处。Yanan Song 等人开发了血小板膜包裹纳米颗粒（platelet membrane-coated nanoparticles，PNP）介导雷帕霉素靶向给药的新方法治疗动脉粥样硬化，他们在小鼠体内和体外检测了 PNP 对动脉粥样硬化靶向性，并对比了单独给药雷帕霉素和 PNP 负载雷帕霉素（RAP-PNP）、雷帕霉素聚乙二醇化纳米粒（RAP-NP）这三种方式抗动脉粥样硬化的疗效[32]。PNP 靶向递送 RAP 可显著增强其抗动脉粥样硬化活性。RAP-PNP 通过减少坏死灶和巨噬细胞数量，升高平滑肌细胞数，增加胶原蛋白，显著延缓动脉粥样硬化的进展，稳定斑块。

膜包裹的仿生纳米颗粒首次报道以来，无数的研究探索它的诊断和治疗潜力。正如我们所提到的，这种仿生纳米技术可延长药物循环时间，并赋予纳米粒子活性靶向性和炎性细胞因子中和活性来治疗心血管疾病。然而，如果对复杂细胞膜的性质仍然缺乏基本的了解，输注不适当的细胞膜进入体内会产生严重的溶血反应。因此，应优先考虑采用自体细胞膜。此外，膜包裹纳米颗粒的研究仍停留在实验室阶段，应该加强对其安全性评估以加快它的临床应用。

3.3 多肽两亲性（peptide amphiphile, PA）超分子纳米结构

载脂蛋白 A1(ApoA1)是高密度脂蛋白胆固醇的主要蛋白质成分，能够促进胆固醇从动脉粥样硬化斑块中流出[33]。然而，由于 ApoA1 是一种大而疏水的蛋白（21-31 KDa），直接合成并加入到治疗剂中是不可行的。将 18 个氨基酸的 ApoA1 模拟肽（称为"4F"）共价结合至 PA 上可以解决这个问题。这种肽的大小大约是内源性 ApoA1 的十分之

一，使得它更容易合成和融入纳米材料，同时还保留了 ApoA1 在动物中的胆固醇外流和结合作用。因此，将 4F 肽结合到 PA 中得到可以靶向斑块的纳米载体，ApoA1 PA[34]。

动脉粥样硬化长期的炎症会诱导炎症细胞和凋亡的血管平滑肌细胞释放基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs），这些间质胶原酶会分解胶原，从而导致纤维帽变薄和斑块失稳[2]。胶原蛋白的裂解位点，由肽序列[VPMS-MRGG]或 Col-1 肽识别，由 MMP-1 识别并经历快速降解。Deborah D. Chin 等人[35]将 Col-1 肽纳入肽两亲胶束（PAM）纳米颗粒中，并用单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）的 C-C 趋化因子受体-2（CR2）合基序功能化，以靶向和治疗不稳定的动脉粥样硬化斑块。为了提供临床相关性和适应性，在胶束上加入了钆饰得到单核细胞结合、胶原酶抑制和钆修饰的肽两亲性胶束（MCG PAM）以允许同时对斑块进行分子磁共振成像。通过磁共振成像，MCG PAM 在体内显示了增强的靶向性和对患病小鼠斑块的成功检测。在组织学上，MCG PAM 处理的小鼠与非靶向胶束或 PBS 处理的小鼠相比，纤维帽厚度分别增加了 61%和 113%，这体现了 MCG PAM 在动脉粥样硬化小鼠易损斑块的靶向、诊断和治疗方面的潜力。

PA 可以和多种生物活性基元相结合从而达到诊疗的目的。基于这些背景，未来 PA 的研发方向是开发出诊疗一体的靶向平台。

3.4 介孔二氧化硅纳米材料（Mesoporous Silica Nanoparticles，MSNs）

随着纳米技术的飞速发展，基于纳米载体的给药系统引起了人们广泛关注。介孔二氧化硅以其尺寸灵活、比表面积大、孔体积可控、载药量高、生物相容性好、水热稳定性好、表面可化学修饰等优点，被广泛应用于纳米药物平台的构建。基于 MSNs 的药物载药方法主要有物理吸附和溶剂挥发这两种[36, 37]。其中，物理吸附方法是，将 MSN 浸泡在含药溶液中，直到达到平衡，并且大多数药物都渗透到载体的孔道中。另一种药物装载方法是溶剂蒸发，它结合了物理吸附和随后的快速溶剂蒸发。溶剂蒸发法的药物溶出速度快于物理吸附法[38]。

孔隙形态对药物的载药和释放有很大影响。Wang 等人报导了具有连通孔结构的 MCM-48 比具有非连通孔网络结构的 MCM-41 具有更快的溶出速率[39]。此外，具有三维笼状立方介孔结构的 SBA-16 溶出速度比具有二维六边形排列的 MCM-41 表现得更快，这是因为相互连通的孔结构减少了扩散阻碍，并促进了药物向溶出介质中的扩散[40]。Zhang 等人采用三种不同孔径的球形 MSN 作为载体负载 TEL[41]。体外溶出度测试表明，TEL 的溶出度随孔径的增大而加快。

易损性斑块中巨噬细胞数量占绝大多数。对高危斑块进行成像评估，特别是大量巨噬细胞的斑块，巨噬细胞是理想的靶点之一。Menglin Wu 等人合成了一种新型的负载 IR820 的磁性介孔二氧化硅纳米颗粒（PP1-IO@MS-IR820，PIMI）[42]。将氧化铁（IO）作为 T2 和 T2 加权磁共振成像的磁芯制备介孔二氧化硅负载 NIRF 染料（IR820）进行光学成像；将两种成像元件叠加，最终实现双模成像效果。

尽管这些研究都证明了 MSNs 在动物模型上的有效性，但是实现临床最终飞跃的关键在于证明 MSN 的长期安全性，测试不同的给药途径，能够扩大其生产规模，从而使合成可在商业规模上重现。

3.5 基于 DNA/RNA 的纳米结构

最近研究报导了糖基纳米材料的应用，如基于透明质酸的 NPs[43]和糖基两亲性 NPs[44]用于靶向粥样斑块和抑制巨噬细胞的增殖。当然，以核酸为基础开发纳米粒子靶向斑块平台也是一个新的方向。Lei Zhang 等人开发的 DNA 包裹的超顺磁性氧化铁纳米颗粒（DNA-SPIONs）[7]，它也能很好地靶向至斑块。设计者认为 DNA 寡核苷酸作为 NPs 的外壳使其表面带负电[45]，从而促进巨噬细胞的摄取。

活性氧（ROS）是细胞内的一类自由基，由 OH^-、H_2O_2、O^{2-}等组成。动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的 ROS 水平高于正常细胞，这与 AS 的发生发展密切相关[46]。基于这些前期研究结果，JM Li 等[47]人使用基于氨基酸的纳米颗粒载体 HB-OLD7 将靶向 NOX_2 的 siRNA 局部递送到动脉壁。检测动脉壁 Cybb 基因的表达降低了 487%，新生动脉/中膜面积比减少 483%，管腔/全动脉面积比增加 489%。

基于 DNA/RNA 的纳米材料具有很好的选择靶向性，是一种安全、高效、特异性和非致病性基因治疗材料。基因治疗和纳米传递系统结合，拓宽了这些分子的治疗和生物医学应用。基因治疗和纳米传递系统结合，拓宽了这些分子的治疗和生物医学应用，递送系统对于核酸药物疗效具有关键作用，由于核酸是携带负电荷的生物大分子，很难通过细胞膜表面磷脂双分子层。此外，携带的 DNA/RNA 容易被机体所带的核酸酶酶解，这些都是阻碍其临床转化的技术门槛。

3.6 金属纳米粒子的应用

金属纳米粒子以其独特的优势，在动脉粥样硬化的诊断、治疗和预防中发挥着越来越重要的作用。动脉粥样硬

化形成的易损性斑块突然破裂会引发心血管事件，而斑块的易损性与斑块的成分密切相关，巨噬细胞是易损斑块中含量最丰富的细胞成分，占易损斑块成分的 80%以上[48]。动脉粥样硬化的早期特征是 A 类清道夫受体（SR-A）在表面过表达而激活巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白（oxidatively modified low density lipoprotein，OXLDL）形成泡沫细胞。

Man Ye 等人成功制备了基于 SR-A 靶向巨噬细胞的金属纳米粒子 Fe-PFH-聚乳酸-羟基乙酸共聚（PLGA）/壳聚糖（CS）-ds 纳米粒子，并对纳米粒子的表征进行了测定[4]。在随后的靶向性测试中 Fe-PFHPLGA/CS-DS 纳米粒可选择性地聚集在主动脉斑块激活的巨噬细胞内，经低强度聚焦超声辐照后可引起体外培养的大鼠主动脉斑块细胞凋亡。Christopher Poon 等人报道了金属氧化物-肽两亲性杂化胶束（HMO-ms）[49]，它将无机、磁性氧化铁或锰氧化物内核与有机的、纤维蛋白靶向的多肽两亲性结合起来，由 CREKA 序列组成，用于潜在的动脉粥样硬化斑块靶向治疗。

金属纳米粒子和普通敏感修饰材料相比，金属纳米颗粒的尺寸很小（粒径在 1~100 nm）。纳米材料的表面效应使金属纳米颗粒修饰材料具有很大的比表面积，与反应物的有效接触面积也很大，这提升了药物在体的运输效率。此外，在其临床转化之前需要加大在体毒理学评估。

4. 外泌体靶向载药系统在动脉粥样硬化中的运用

外泌体是直径约 30 至 200 nm 的小型单膜分泌细胞器，具有与细胞相同的拓扑结构，富含选定的蛋白质、脂质、核酸和糖缀合物。作为一种细胞外囊泡，外泌体在细胞间信号传导和细胞间通讯、免疫应答、细胞稳态、自噬和传染病中发挥着重要作用[50]。随着对细胞外囊泡和动脉粥样硬化研究的深入，外泌体已经作为一种靶向载药策略用于治疗动脉粥样硬化[51]。与人工合成的纳米技术药物传递系统相比，外泌体作为一种天然衍生药物传递载体表现出更好的生物分布、生物降解性、免疫相容性和降低毒性。

外泌体负载药物的方式通常与所负载的药物种类有关。小分子通常被动孵育或主动加载方法负载，通过有目的地破坏外泌体膜的完整性，使得药物装载至外泌体中。此外，主动装载方式相比于被动装载更为高效常常作为首选方式，它包括电穿孔、超声处理、插入脂质体方式装载药物[52]。

一项体外研究证实了内皮来源的外泌体向分离自小鼠主动脉的原代内皮细胞运送 siRNA 的潜力[53]，表明外泌体可能是一种天然的药物递送系统，可以将治疗性核酸运送到动脉粥样硬化的炎症内皮。在外泌体中发现 MIR-143/145 这两种核酸可以防止平滑肌细胞去分化，将富含这两种 miRNA 的外泌体静脉注射至高脂饲料喂养的 $ApoE^{-/-}$小鼠，可将主动脉脂肪病变减少约两倍，并防止动脉粥样硬化病变[54]。Wu 等人通过电穿孔的方式将小分子治疗药物盐酸 5-氨基乙酰丙酸己酯（HAL）装载至 M2 型巨噬细胞来源外泌体[55]，并用载药后的外泌体处理巨噬细胞后，IL-6 和 TNFα 的表达显著降低。此外，注射载药外泌体后观察到 $ApoE^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化载药外泌体中的定位比游 HAL 更强，且载药外泌体显著减少了斑块面积。 这些研究表明，通过基因途径将治疗性 miRNAs 富集到外泌体中，可以使外泌体有效地治疗动脉粥样硬化。

外泌体载药很可能成为下一代药物传递机制，它将纳米颗粒尺寸与非细胞毒性效应相结合，具有较高的载药能力和较低的免疫原性。

5. 挑战

工业纳米药物在近几年在心血管疾病靶向诊断治疗方面得到了广泛关注的同时也暴露出一些问题。在人体内，纳米药物通常被先天免疫系统认为是一种威胁，由于补体激活而导致不必要的清除。当静脉注射纳米颗粒时，大量补体蛋白 C3b 结合到纳米颗粒表面，最终导致补体系统激活“失控”而危及生命[56, 57]。在脂质体纳米制剂，Doxil[58]、无机纳米颗粒如氧化铁和金属纳米颗粒[59, 60]研究中均报道了这种不良反应。

在过去的十年里，纳米药物靶向策略经历了前所未有的增长，同时这些不良反应以及毒副作用从某些方面反应了纳米给药平台的推广需要克服的问题。虽然大多数的纳米药物临床前研究是成功的，但批量生产运用还是一项挑战，仍需大量的临床试验去佐证它们的安全性。不同于工业纳米靶向平台，外泌体载药靶向平台具有更好的生物相容性和低免疫原性。但是外泌体提取工序不够完善和可重复性是我们面对的主要挑战[61]。

6. 总结与展望

这篇综述重点介绍了一些基于纳米载体颗粒和外泌体在靶向诊断治疗动脉粥样硬化最新研究进展。近年来，纳米给药平台在靶向成像和动脉粥样硬化治疗方面的研究和应用不断增多。这些靶向给药系统不同于传统的给药方式，具有显著的优势，可控性和靶向性，能够将治疗药物靶向输送至病变的部位，一定程度上降低了药物的毒副作用，这也是受控药物释放和改善药代动力学和药效学的结果。纳米颗粒载药系统的有效性大多已在实验中得到证明，由

于生物相容性、循环半衰期和药物在体内滞留量等方面存在问题，临床转化依然是一项重大挑战。未来的工作需致力于提高其靶向精准性和降低副作用的研究。

作者贡献：刘滔滔负责文章的构思与设计、论文撰写； 李天容负责论文的修订；王雪、陈家蒙、帅芝琴负责文献收集整理；李利生负责文章可行性分析；徐尚福负责文章的质量控制及审校， 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ARMITAGE J. The safety of statins in clinical practice [J]. The Lancet, 2007, 370(9601): 1781-1790.DOI:10.1016/s0140-6736(07)60716-8

[2] CHEELEY M K, SASEEN J J, AGARWALA A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient [J]. J Clin Lipidol, 2022, 16(4): 361-375.DOI:10.1016/j.jacl.2022.05.068

[3] LEWIS D R, KAMISOGLU K, YORK A W, et al. Polymer-based therapeutics: nanoassemblies and nanoparticles for management of atherosclerosis [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2011, 3(4): 400-420.DOI:10.1002/wnan.145

[4] YE M, ZHOU J, ZHONG Y, et al. SR-A-Targeted Phase-Transition Nanoparticles for the Detection and Treatment of Atherosclerotic Vulnerable Plaques [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(10): 9702-9715.DOI:10.1021/acsami.8b18190

[5] KHERADMANDI M, ACKERS I, BURDICK M M, et al. Targeting Dysfunctional Vascular Endothelial Cells Using Immunoliposomes Under Flow Conditions [J]. Cell Mol Bioeng, 2020, 13(3): 189-199.DOI:10.1007/s12195-020-00616-1

[6] GAO C, HUANG Q, LIU C, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2622.DOI:10.1038/s41467-020-16439-7

[7] ZHANG L, TIAN X Y, CHAN C K W, et al. Promoting the Delivery of Nanoparticles to Atherosclerotic Plaques by DNA Coating [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(15): 13888-13904.DOI:10.1021/acsami.8b17928

[8] WANG Y, ZHANG K, QIN X, et al. Biomimetic Nanotherapies: Red Blood Cell Based Core-Shell Structured Nanocomplexes for Atherosclerosis Management [J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(12): 1900172.DOI:10.1002/advs.201900172

[9] PATEL D K, RANA D, ASWAL V K, et al. Influence of graphene on self-assembly of polyurethane and evaluation of its biomedical properties [J]. Polymer, 2015, 65: 183-192.DOI: 10.1016/j.polymer.2015.03.076

[10] NANDWANA V, RYOO S-R, KANTHALA S, et al. High-Density Lipoprotein-like Magnetic Nanostructures (HDL-MNS): Theranostic Agents for Cardiovascular Disease [J]. Chemistry of Materials, 2017, 29(5): 2276-2282.DOI:10.1021/acs.chemmater.6b05357

[11] OUMZIL K, RAMIN M A, LORENZATO C, et al. Solid Lipid Nanoparticles for Image-Guided Therapy of Atherosclerosis [J]. Bioconjug Chem, 2016, 27(3): 569-575.DOI:10.1021/acs.bioconjchem.5b00590

[12] KORCHINSKI D J, TAHA M, YANG R, et al. Iron Oxide as an MRI Contrast Agent for Cell Tracking [J]. Magn Reson Insights, 2015, 8(Suppl 1): 15-29.DOI:10.4137/MRI.S23557

[13] LU K Y, LIN P Y, CHUANG E Y, et al. H2O2-Depleting and O2-Generating Selenium Nanoparticles for Fluorescence Imaging and Photodynamic Treatment of Proinflammatory-Activated Macrophages [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(6): 5158-5172.DOI:10.1021/acsami.6b15515

[14] KOSUGE H, SHERLOCK S P, KITAGAWA T, et al. Near infrared imaging and photothermal ablation of vascular inflammation using single-walled carbon nanotubes [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(6): e002568.DOI:10.1161/JAHA.112.002568

[15] CHHOUR P, NAHA P C, O'NEILL S M, et al. Labeling monocytes with gold nanoparticles to track their

recruitment in atherosclerosis with computed tomography [J]. Biomaterials, 2016, 87: 93-103.DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.02.009

[16] QIN J, PENG Z, LI B, et al. Gold nanorods as a theranostic platform for in vitro and in vivo imaging and photothermal therapy of inflammatory macrophages [J]. Nanoscale, 2015, 7(33): 13991-14001.DOI:10.1039/c5nr02521d

[17] SUK J S, XU Q, KIM N, et al. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 99(Pt A): 28-51.DOI:10.1016/j.addr.2015.09.012

[18] LIANG X, LI H, ZHANG A, et al. Red blood cell biomimetic nanoparticle with anti-inflammatory, anti-oxidative and hypolipidemia effect ameliorated atherosclerosis therapy [J]. Nanomedicine, 2022, 41: 102519.DOI:10.1016/j.nano.2022.102519

[19] MEHTA S, BONGCARON V, NGUYEN T K, et al. An Ultrasound-Responsive Theranostic Cyclodextrin-Loaded Nanoparticle for Multimodal Imaging and Therapy for Atherosclerosis [J]. Small, 2022, 18(31): e2200967.DOI:10.1002/smll.202200967

[20] FANG F, NI Y, YU H, et al. Inflammatory endothelium-targeted and cathepsin responsive nanoparticles are effective against atherosclerosis [J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4200-4220.DOI:10.7150/thno.70896

[21] GAO C, LIU C, CHEN Q, et al. Cyclodextrin-mediated conjugation of macrophage and liposomes for treatment of atherosclerosis [J]. J Control Release, 2022, 349: 2-15.DOI:10.1016/j.jconrel.2022.06.053

[22] PHAM L M, KIM E-C, OU W, et al. Targeting and clearance of senescent foamy macrophages and senescent endothelial cells by antibody-functionalized mesoporous silica nanoparticles for alleviating aorta atherosclerosis [J]. Biomaterials, 2021, 269.DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.120677

[23] WANG Y, ZHANG K, LI T, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 164-180.DOI:10.7150/thno.47841

[24] DHANASEKARA C S, ZHANG J, NIE S, et al. Nanoparticles target intimal macrophages in atherosclerotic lesions [J]. Nanomedicine, 2021, 32: 102346.DOI:10.1016/j.nano.2020.102346

[25] HOU X, LIN H, ZHOU X, et al. Novel dual ROS-sensitive and CD44 receptor targeting nanomicelles based on oligomeric hyaluronic acid for the efficient therapy of atherosclerosis [J]. Carbohydr Polym, 2020, 232: 115787.DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115787

[26] KIM H, KUMAR S, KANG D W, et al. Affinity-Driven Design of Cargo-Switching Nanoparticles to Leverage a Cholesterol-Rich Microenvironment for Atherosclerosis Therapy [J]. ACS Nano, 2020, 14(6): 6519-6531.DOI:10.1021/acsnano.9b08216

[27] BOADA C, ZINGER A, TSAO C, et al. Rapamycin-Loaded Biomimetic Nanoparticles Reverse Vascular Inflammation [J]. Circ Res, 2020, 126(1): 25-37.DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315185

[28] BELDMAN T J, MALINOVA T S, DESCLOS E, et al. Nanoparticle-Aided Characterization of Arterial Endothelial Architecture during Atherosclerosis Progression and Metabolic Therapy [J]. ACS Nano, 2019, 13(12): 13759-13774.DOI:10.1021/acsnano.8b08875

[29] KIM M, SAHU A, HWANG Y, et al. Targeted delivery of anti-inflammatory cytokine by nanocarrier reduces atherosclerosis in Apo E(-/-) mice [J]. Biomaterials, 2020, 226: 119550.DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.119550

[30] WANG Y, LI L, ZHAO W, et al. Targeted Therapy of Atherosclerosis by a Broad-Spectrum Reactive Oxygen Species Scavenging Nanoparticle with Intrinsic Anti-inflammatory Activity [J]. ACS Nano, 2018, 12(9): 8943-8960.DOI:10.1021/acsnano.8b02037

[31] CHMIELOWSKI R A, ABDELHAMID D S, FAIG J J, et al. Athero-inflammatory nanotherapeutics: Ferulic acid-based poly(anhydride-ester) nanoparticles attenuate foam cell formation by regulating macrophage lipogenesis and reactive oxygen species generation [J]. Acta Biomater, 2017, 57: 85-94.DOI:10.1016/j.actbio.2017.05.029

[32] SONG Y, HUANG Z, LIU X, et al. Platelet membrane-coated nanoparticle-mediated targeting delivery of Rapamycin blocks atherosclerotic plaque development and stabilizes plaque in apolipoprotein E-deficient (ApoE(-/-)) mice [J]. Nanomedicine, 2019, 15(1): 13-24.DOI:10.1016/j.nano.2018.08.002

[33] FAVARI E, THOMAS M J, SORCI-THOMAS M G. High-Density Lipoprotein Functionality as a New Pharmacological Target on Cardiovascular Disease: Unifying Mechanism That Explains High-Density Lipoprotein Protection Toward the Progression of Atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018, 71(6): 325-331.DOI:10.1097/FJC.0000000000000573
[34] MANSUKHANI N A, PETERS E B, SO M M, et al. Peptide Amphiphile Supramolecular Nanostructures as a Targeted Therapy for Atherosclerosis [J]. Macromol Biosci, 2019, 19(6): e1900066.DOI:10.1002/mabi.201900066
[35] CHIN D D, POON C, TRAC N, et al. Collagenase-Cleavable Peptide Amphiphile Micelles as a Novel Theranostic Strategy in Atherosclerosis [J]. Adv Ther (Weinh), 2020, 3(3).DOI:10.1002/adtp.201900196
[36] AHERN R J, HANRAHAN J P, TOBIN J M, et al. Comparison of fenofibrate-mesoporous silica drug-loading processes for enhanced drug delivery [J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 50(3-4): 400-409.DOI:10.1016/j.ejps.2013.08.026
[37] HU Y, ZHI Z, WANG T, et al. Incorporation of indomethacin nanoparticles into 3-D ordered macroporous silica for enhanced dissolution and reduced gastric irritancy [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 79(3): 544-551.DOI:10.1016/j.ejpb.2011.07.001
[38] MELLAERTS R, MOLS R, JAMMAER J A, et al. Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(1): 223-230.DOI:10.1016/j.ejpb.2007.11.006
[39] WANG Y, SUN L, JIANG T, et al. The investigation of MCM-48-type and MCM-41-type mesoporous silica as oral solid dispersion carriers for water insoluble cilostazol [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40(6): 819-828.DOI:10.3109/03639045.2013.788013
[40] HU Y, ZHI Z, ZHAO Q, et al. 3D cubic mesoporous silica microsphere as a carrier for poorly soluble drug carvedilol [J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2012, 147(1): 94-101.DOI:10.1016/j.micromeso.2011.06.001
[41] ZHANG Y, ZHI Z, JIANG T, et al. Spherical mesoporous silica nanoparticles for loading and release of the poorly water-soluble drug telmisartan [J]. J Control Release, 2010, 145(3): 257-263.DOI:10.1016/j.jconrel.2010.04.029
[42] WU M, LI X, GUO Q, et al. Magnetic mesoporous silica nanoparticles-aided dual MR/NIRF imaging to identify macrophage enrichment in atherosclerotic plaques [J]. Nanomedicine, 2021, 32: 102330.DOI:10.1016/j.nano.2020.102330
[43] BELDMAN T J, SENDERS M L, ALAARG A, et al. Hyaluronan Nanoparticles Selectively Target Plaque-Associated Macrophages and Improve Plaque Stability in Atherosclerosis [J]. ACS Nano, 2017, 11(6): 5785-5799.DOI:10.1021/acsnano.7b01385
[44] LEWIS D R, PETERSEN L K, YORK A W, et al. Sugar-based amphiphilic nanoparticles arrest atherosclerosis in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(9): 2693-2698.DOI:10.1073/pnas.1424594112
[45] QIE Y, YUAN H, VON ROEMELING C A, et al. Surface modification of nanoparticles enables selective evasion of phagocytic clearance by distinct macrophage phenotypes [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26269.DOI:10.1038/srep26269
[46] VOLPE C M O, VILLAR-DELFINO P H, DOS ANJOS P M F, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 119.DOI:10.1038/s41419-017-0135-z
[47] LI J M, NEWBURGER P E, GOUNIS M J, et al. Local arterial nanoparticle delivery of siRNA for NOX2 knockdown to prevent restenosis in an atherosclerotic rat model [J]. Gene Ther, 2010, 17(10): 1279-1287.DOI:10.1038/gt.2010.69
[48] MOORE K J, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Cell, 2011, 145(3): 341-355.DOI:10.1016/j.cell.2011.04.005
[49] POON C, GALLO J, JOO J, et al. Hybrid, metal oxide-peptide amphiphile micelles for molecular magnetic resonance imaging of atherosclerosis [J]. J Nanobiotechnology, 2018, 16(1): 92.DOI:10.1186/s12951-018-0420-8
[50] GURUNATHAN S, KANG M H, KIM J H. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 1281-1312.DOI:10.2147/IJN.S291956

[51] MA X, WANG J, LI J, et al. Loading MiR-210 in Endothelial Progenitor Cells Derived Exosomes Boosts Their Beneficial Effects on Hypoxia/Reoxygeneation-Injured Human Endothelial Cells via Protecting Mitochondrial Function [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(2): 664-675.DOI:10.1159/000488635

[52] CHEN A Q, GAO X F, WANG Z M, et al. Therapeutic Exosomes in Prognosis and Developments of Coronary Artery Disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 691548.DOI:10.3389/fcvm.2021.691548

[53] BANIZS A B, HUANG T, DRYDEN K, et al. In vitro evaluation of endothelial exosomes as carriers for small interfering ribonucleic acid delivery [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 4223-4230.DOI:10.2147/IJN.S64267

[54] HERGENREIDER E, HEYDT S, TREGUER K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(3): 249-256.DOI:10.1038/ncb2441

[55] WU G, ZHANG J, ZHAO Q, et al. Molecularly Engineered Macrophage-Derived Exosomes with Inflammation Tropism and Intrinsic Heme Biosynthesis for Atherosclerosis Treatment [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2020, 59(10): 4068-4074.DOI:10.1002/anie.201913700

[56] MOGHIMI S M, SIMBERG D. Complement activation turnover on surfaces of nanoparticles [J]. Nano Today, 2017, 15: 8-10.DOI:10.1016/j.nantod.2017.03.001

[57] CHEN F, WANG G, GRIFFIN J I, et al. Complement proteins bind to nanoparticle protein corona and undergo dynamic exchange in vivo [J]. Nat Nanotechnol, 2017, 12(4): 387-393.DOI:10.1038/nnano.2016.269

[58] SZEBENI J, BEDOCS P, ROZSNYAY Z, et al. Liposome-induced complement activation and related cardiopulmonary distress in pigs: factors promoting reactogenicity of Doxil and AmBisome [J]. Nanomedicine, 2012, 8(2): 176-184.DOI:10.1016/j.nano.2011.06.003

[59] WANG G, CHEN F, BANDA N K, et al. Activation of Human Complement System by Dextran-Coated Iron Oxide Nanoparticles Is Not Affected by Dextran/Fe Ratio, Hydroxyl Modifications, and Crosslinking [J]. Front Immunol, 2016, 7: 418.DOI:10.3389/fimmu.2016.00418

[60] BANDA N K, MEHTA G, CHAO Y, et al. Mechanisms of complement activation by dextran-coated superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoworms in mouse versus human serum [J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11: 64.DOI:10.1186/s12989-014-0064-2

[61] NORDIN J Z, LEE Y, VADER P, et al. Ultrafiltration with size-exclusion liquid chromatography for high yield isolation of extracellular vesicles preserving intact biophysical and functional properties [J]. Nanomedicine, 2015, 11(4): 879-883.DOI:10.1016/j.nano.2015.01.003